

Osborn Memorial Laboratory, Yale University, New-Haven, Conn. U.S.A.
 Instituto de Anatomia General y Embriologia, Facultad de Ciencias
 Médicas, Universidad de Buenos-Aires.

Précocité et mécanisme de l'influence attractive qu'exercent les membres hétérotopiques sur les nerfs chez les larves d'Amphibiens

par

J. SZEPSSENWOL

Avec 20 figures dans le texte.

SOMMAIRE.

	Pages
I. Introduction.	2
II. Recherches personnelles	4
a) Technique	4
b) Description des résultats	5
c) Innervation des membres hétérotopiques chez des larves d' <i>Amblystoma punctatum</i> avancées	14
d) Le mode d'innervation des membres hétérotopiques chez les larves de <i>Triturus</i>	16
e) Transplantation hétérotopique du bourgeon de membre d'une larve d' <i>Amblystoma</i> avancée sur un embryon jeune	24
f) Greffe de bourgeon des membres de larves de <i>Triturus</i> avancées sur des larves d' <i>Amblystoma</i> jeunes	26
III. Discussion.	32
IV. Résumé	41

I. INTRODUCTION.

La déviation des nerfs de leur trajet normal sous l'influence des membres hétérotopiques est une chose bien connue. DETWILER l'a signalée à la suite de ses expériences de transplantation d'ébauches de pattes antérieures en avant ou en arrière de leur position habituelle, et HAMBURGER a constaté, après extirpation d'une moitié de moelle lombo-sacrée, que le membre du côté opéré recevait des branches issues des nerfs du côté sain, et que ces nerfs, pour atteindre la patte, passaient en avant de la corde dorsale. J'ai décrit, il y a quelque temps, un fait particulier et très démonstratif à ce sujet: sous l'influence de membres hétérotopiques, situés dorsalement par rapport à leur place normale, chez des larves de Batraciens, les nerfs ventraux ou dorsaux sont très souvent déviés de leur trajet habituel. Au lieu de suivre, comme normalement, l'espace compris entre la corde et le myotome, ces troncs nerveux s'engagent dans la musculature latérale du corps, qu'ils traversent suivant une ligne plus ou moins droite, et vont atteindre la base de la patte greffée.

Il s'agit là d'une déviation des prolongements neuronaux qui ne peut être attribuée qu'à l'action attractive des membres hétérotopiques. Cette hypothèse a trouvé sa confirmation dans une série d'autres expériences de parabiose unimédullaire, réalisées chez des larves de Batraciens très jeunes. Chez celles-ci, j'ai constaté que lorsqu'une partie du corps (une patte antérieure ou un somite) est dépourvue de son innervation habituelle, elle peut être abordée, soit par une branche d'un des nerfs craniens, soit par des rameaux nerveux du côté opposé qui, pour l'atteindre, doivent passer en avant de la corde dorsale, soit encore par les prolongements neuronaux de l'autre larve.

Dans tous ces cas, les nerfs, pour atteindre les territoires hétérotopiques, empruntent des voies tout à fait nouvelles, ce qui n'arrive jamais normalement, et qui ne peut, par conséquent, s'expliquer ni par la théorie de la moindre résistance, ni par celle des voies pré-établies. Il s'agit là, nettement, d'une influence attractive des organes périphériques sur les nerfs.

Ceci une fois établi, il nous reste encore à rechercher le moment auquel cette influence attractive s'exerce et par quel mécanisme elle agit. Dans mes travaux antérieurs, j'ai conclu, me basant sur le fait de la déviation des nerfs dès leur origine, que cette influence est très précoce; son action se manifesterait déjà au moment de la différenciation primitive des neuroblastes. Les fibres nerveuses, au fur et à mesure de leur formation, s'engageraient dans une voie inusitée, qui les mène, plus ou moins directement, vers la patte supplémentaire.

En ce qui concerne le mécanisme et la nature de l'influence attractive des organes périphériques, je me suis prononcé en faveur d'une action d'ordre physique, due à la croissance et à la différenciation de ces organes.

Pour vérifier mes hypothèses, j'ai refait une série d'expériences de transplantation hétérotopique des membres que je veux étudier dans ce travail. Je ne m'arrête pas sur les données bibliographiques de cette question, celles-ci ayant déjà été analysées en détail dans mes travaux antérieurs, et je passe tout de suite à la description de mes résultats.

II. RECHERCHES PERSONNELLES.

a) Technique.

Mes recherches ont porté sur des larves d'*Amblystoma punctatum* et de *Triturus* que j'ai opérées à divers stades de leur développement. Dans une première série d'expériences exécutées au stade de bourgeon caudal (stade 28-29 du tableau de HARRISON), l'ébauche présumptive de la patte antérieure d'un embryon fut transplantée sur une autre larve du même âge et de la même espèce, dorsalement par rapport à sa place normale. Les 200 larves qui ont survécu ont été fixées à un jour d'intervalle, soit à toutes les périodes de leur développement, jusqu'au moment de la différenciation complète des pattes antérieures et surtout du greffon.

Dans une deuxième série d'expériences, c'est le bourgeon du membre antérieur d'une larve d'*Amblystoma punctatum* avancée (au stade 40-41 du tableau de HARRISON) qui fut greffé hétérotopiquement (dorsalement par rapport à sa place normale) sur un embryon de la même espèce, mais plus jeune (stade 28-29 du tableau de HARRISON). Ces larves, au nombre de 30, ont été fixées seulement lorsque les pattes antérieures normales possédaient leurs trois doigts.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, il s'agissait d'hétérogreffes: le bourgeon de la patte antérieure d'une larve de *Triturus* avancée, au stade 40-41 du tableau de HARRISON, a été transplanté hétérotopiquement, dorsalement par rapport à sa place normale, sur des larves d'*Amblystoma punctatum* jeunes (stade 28-29 du tableau de HARRISON). Ces animaux, au nombre de 40, ont été fixés, les uns au stade 46 du tableau de HARRISON et les autres encore plus tardivement, soit deux mois après l'opération.

Dans toutes ces opérations il a été pris soin de ne pas endommager les somites; le greffon fut placé à la surface de l'embryon après ablation préalable d'un fragment de peau. Le transplantat a été maintenu sur place au moyen d'un pont de verre qui favorisait par sa compression la cicatrisation de la plaie.

Tous les animaux opérés ont été imprégnés au nitrate d'argent

d'après la technique que j'ai déjà décrite ailleurs; ils ont été débités en coupes sériées et étudiés microscopiquement.

b) *Description des résultats.*

Avant de commencer la description des résultats des expériences de transplantation hétérotopique de l'ébauche des membres antérieurs et son effet sur le trajet des nerfs, je crois utile de donner un aperçu, aussi bref que possible, de la croissance normale des extrémités antérieures, de la différenciation des nerfs du plexus brachial et surtout du moment de l'entrée en contact de ces deux formations, c'est-à-dire de la première pénétration des fibres nerveuses dans la patte antérieure. Cette description est indispensable à la compréhension des phénomènes que je viens d'observer expérimentalement.

Comme on le sait, la différenciation neuronale ne commence, chez les larves d'*Amblystoma punctatum*, qu'au stade 31-32 du tableau de HARRISON. A cette époque du développement embryonnaire, la neurofibrillation est localisée uniquement dans les ganglions crâniens (V-VII et IX-X^{mes} paires) où les cellules se transforment très rapidement d'apolaires en unipolaires puis bipolaires; en d'autres mots, elles contribuent d'un côté à la formation des nerfs périphériques et de l'autre à celle des racines centrales. Dans la suite, lorsque ces dernières abordent le canal neural, la différenciation filamenteuse se propage dans le rhombencéphale et l'extrémité antérieure de la moelle. Les prolongements neuronaux nés dans cette partie du canal médullaire contribuent à l'édification des faisceaux longitudinaux antérieurs et des racines motrices crâniennes et rachidiennes. Au stade 33-34 du tableau de HARRISON, les premiers nerfs rachidiens (les plus antérieurs) sont déjà ébauchés; en outre apparaissent, dans la région dorsale de la moelle, les neurones de ROXON-BEARD (cellules sensibles centrales) dont les prolongements s'étendent jusqu'à la surface cutanée. Les nerfs mixtes sont à ce moment encore relativement peu fournis et très courts; ils s'arrêtent à mi-hauteur de la corde dorsale. Dans la suite, au stade 35-36, le nombre des fibres motrices et sensibles devient de plus en plus considérable et la branche ventrale des nerfs mixtes, déjà bien allongée, s'engage dans l'interstice qui sépare les différents muscles de la paroi abdominale et le péritoine. Elle longe cet

interstice et atteint la base des membres antérieurs au stade 37-38 seulement.

Quant au développement des pattes antérieures, leur détermination semble être, d'après les travaux de HARRISON, très précoce (stade 20-29); mais à ce stade on ne les reconnaît guère extérieurement; l'ébauche de ces membres n'est pour ainsi dire pas encore marquée, et leur emplacement se reconnaît uniquement à la saillie formée par le pronéphros. C'est seulement plus tard, soit au stade 36 du tableau de HARRISON, qu'on voit apparaître à ce niveau une proéminence globuleuse qui, par sa croissance très rapide, tend à se distinguer de l'entourage et à s'individualiser; elle forme bientôt (au stade 37-38) un bourgeon cône dont la pointe est dirigée en arrière. Au stade 40-41 ce bourgeon, assez allongé, montre à son extrémité le début de sa différenciation digitale: tout d'abord on voit apparaître l'ébauche de deux doigts; mais, plus tard, un troisième doigt commence à se dessiner (stade 44-45).

La différenciation structurale des pattes antérieures ne commence à être vraiment appréciable qu'au stade 37-38; jusqu'alors les membres ne comprennent qu'une couche ectodermique et du mésenchyme composé d'éléments primitifs chargés de vitellus. Petit à petit on voit apparaître dans certains dérivés du feuillet moyen une structure fibrillaire; il s'agit là des premiers éléments musculaires de la patte qui se localisent surtout à la périphérie de cet organe. Ils forment dans leur ensemble une sorte de cylindre au centre duquel on voit apparaître, au stade 39-40, la première ébauche cartilagineuse. Dans la suite, le squelette, ainsi que la musculature, continuent leur différenciation, de sorte qu'au stade 45-46 le membre antérieur a déjà acquis sa structure presque définitive.

Quant à la première innervation des membres antérieurs, elle ne semble s'accomplir qu'au stade 37-38 du tableau de HARRISON: les fibres nerveuses qui, comme nous venons de le voir, apparaissent déjà chez des embryons plus jeunes (au stade 32-33), n'entrent au contact des pattes que lorsque celles-ci ont atteint une certaine longueur et ont commencé leur différenciation tissulaire. Les nerfs brachiaux sont au début très peu volumineux et n'atteignent que la base des membres; mais, leur croissance étant très rapide, ils ne tardent pas à parcourir toute la longueur des pattes (stade 39-40 du tableau de HARRISON). Au stade 45-46 le plexus brachial est déjà

constitué, grâce à l'anastomose des 3^{me}, 4^{me} et 5^{me} nerfs rachidiens; les troncs nerveux qui s'en détachent semblent avoir déjà acquis leur distribution définitive.

Dans les cas de transplantation hétérotopique de l'ébauche des membres, dorsalement par rapport à sa place normale, les processus de développement semblent être les mêmes. Le greffon, qui fait au début une saillie à la surface de l'embryon, commence, au cours du deuxième jour qui suit l'opération, à s'amincir et à s'aplatir; ceci est sans doute dû à sa fusion plus complète avec le tissu sous-jacent. Dans la suite, son développement et sa différenciation marchent de pair avec ceux des membres antérieurs normaux de l'hôte. Au stade 36, cette ébauche transplantée forme une saillie globuleuse à la surface dorso-latérale de l'embryon, puis elle prend un aspect cônique (stade 37-38) et ne tarde pas à marquer le début de sa digitation (stade 40) qui se poursuit généralement normalement, de sorte qu'au stade 45-46 la patte supplémentaire possède déjà ses trois doigts.

Je n'insisterai pas sur les faits déjà connus, tels que la formation, aux dépens du greffon, de deux à quatre pattes (au lieu d'une) etc., un grand nombre d'auteurs les ayant déjà décrits. Je tiens cependant à remarquer que le développement normal de la patte supplémentaire, tel que je viens de le décrire, n'est pas un phénomène constant. Très souvent, l'ébauche greffée ne donne naissance qu'à un membre incomplet, ou bien à une patte tout à fait normale, mais très en retard dans son développement; alors que les extrémités antérieures de l'hôte sont déjà complètement formées et possèdent leurs trois doigts, le membre greffé n'est qu'au début de sa digitation et n'acquiert son aspect typique que plus tard. Ce fait, de l'inégalité de développement des membres hétérotopiques, a de l'importance, car, comme je le montrerai plus loin, le mode d'innervation de ces pattes supplémentaires dépend du degré de leur croissance.

A l'examen microscopique des larves d'*Amblystoma punctatum*, au stade 33-34 du tableau de HARRISON, soit deux à trois jours après l'opération, on constate que le greffon, situé dans la région dorso-latérale de l'embryon, est formé d'une couche ectodermique, qui se continue sans démarcation quelconque avec la peau de l'hôte, et d'une couche mésodermique. Cette dernière est appliquée contre la face externe des myotomes de l'embryon et est constituée d'éléments riches en vitellus encore sans trace de différenciation.

Dans la suite, les globules vitellins tendent à diminuer et disparaissent presque complètement chez des larves plus avancées, soit au stade 35-36. A ce moment, bien que le membre supplémentaire se dessine déjà extérieurement sous forme d'un bourgeon globuleux très net, il ne montre encore pas signe de différenciation musculaire. Celle-ci ne commence à se manifester que plus tardivement, soit au stade 37-38; on voit alors apparaître des éléments contractiles, et un peu plus tard, des ébauches cartilagineuses (stade 39-40).

La pénétration des fibres nerveuses dans ces membres hétérotopiques, ainsi que je viens de le dire, ne se fait pas chez tous les

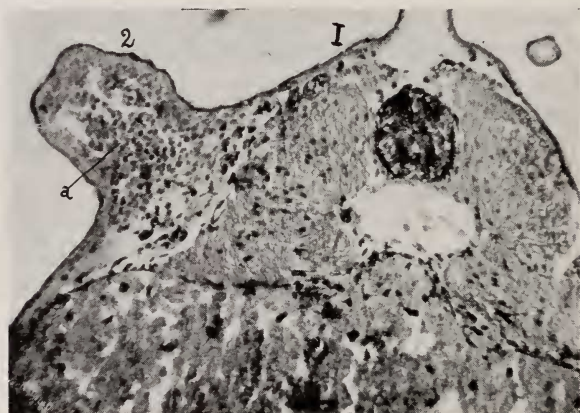


FIG. 1.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, opérée au stade 28-29 et fixée au stade 38-39. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Corps de l'embryon. 2 = Membre hétérotopique formé d'éléments mésenchymateux à peine différenciés. a = Une fibre nerveuse qui parcourt le membre dans presque toute sa longueur.

embryons en même temps ni de la même façon; cela semble dépendre de l'intensité de croissance de ces pattes et de leur position. Mais, dans les cas où le développement du greffon se poursuit régulièrement, le territoire hétérotopique est abordé par les fibres nerveuses à peu près en même temps que les extrémités normales de l'hôte.

Au stade 35-36, lorsque les nerfs sont déjà ébauchés et que les fibres les plus longues atteignent l'extrémité ventrale de la corde, on trouve dans la région opérée quelques prolongements neuronaux

qui s'engagent transversalement dans le myotome et cheminent dans la direction du greffon. A cette époque il est cependant difficile de dire si ces expansions neuronales se dirigent vers le membre hétérotopique, ou vont simplement contribuer à l'innervation de la musculature latérale du corps. Dans certains cas, on a toutefois l'impression que les faisceaux de fibres engagés dans le myotome sont nettement destinés à l'innervation du membre hétérotopique; ce fait devient surtout démonstratif au stade 37-38, lorsque la patte greffée commence sa différenciation et que les nerfs déviés atteignent déjà sa base.

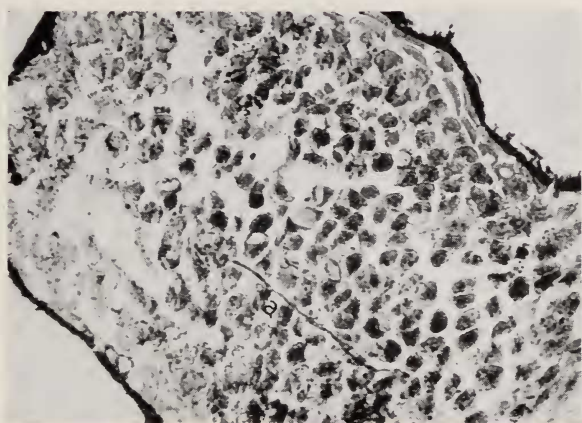


FIG. 2.

Le membre hétérotopique de la figure précédente à un grossissement 400.

α = La fibre nerveuse qui parcourt le membre hétérotopique.

Chez des embryons plus avancés (au stade 38-39), j'ai pu trouver des fibres nerveuses dans la patte hétérotopique elle-même. Il s'agit de prolongements neuronaux qui se détachent, à angle droit, de la moelle et des ganglions rachidiens et passent à travers le myotome pour aller se terminer à l'intérieur de la patte greffée. Les trois premières figures représentent deux coupes transversales de la région opérée d'un embryon d'*Amblystoma punctatum*, fixée au stade 38-39 du tableau de HARRISON. A un faible grossissement, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 1, on aperçoit tout l'ensemble de cette région; d'un côté se trouve le membre hétérotopique, en

continuité avec la région latérale de l'hôte, et de l'autre tout le corps de l'embryon. La patte greffée présente un aspect typique, analogue à celui du membre antérieur normal; en forme de cône à pointe dirigée dorsalement, elle est constituée d'une couche ectodermique et d'une masse mésenchymateuse qui marque la toute première différenciation musculaire; par contre il n'y a pas encore trace de cartilage. Vers le milieu de la patte on aperçoit une ligne très fine qui n'est autre chose qu'un nerf, ainsi qu'on peut le voir à un plus fort grossissement.

La figure 2 ne montre que la patte greffée, mais à un très fort

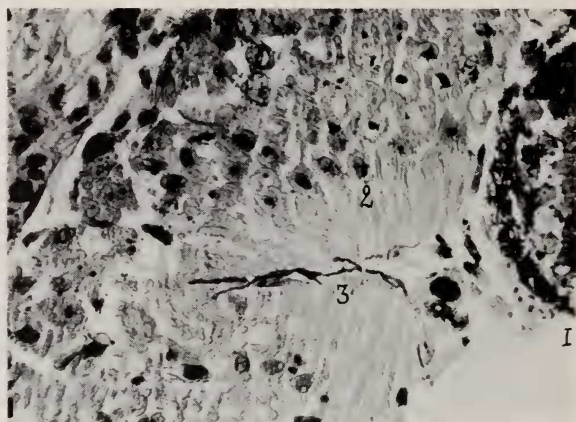


FIG. 3.

Coupe transversale de la même larve que celle des figures précédentes. Imprégnation argentique. Gross. 400.

1 = Moelle. 2 = Myotome. 3 = Nerf dévié qui traverse transversalement le myotome pour aller aborder le membre hétérotopique.

grossissement. On y voit la configuration générale des éléments mésenchymateux dont certains marquent un début de différenciation musculaire. Vers le centre de la préparation, on trouve le nerf qui parcourt le membre dans presque toute sa longueur et qui n'est formé que de trois fibres. Ces prolongements neuronaux, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 3, qui correspond à une coupe transversale un peu plus antérieure que la précédente, se détachent directement des centres nerveux et traversent le myotome suivant une ligne plus ou moins droite.

Dans le cas que je viens de décrire, le nerf, qui passe à travers la musculature latérale du corps pour se rendre à la patte greffée, est encore très grêle et pauvre en fibres, mais, lorsqu'on s'adresse à des embryons plus avancés dans leur développement, on trouve des faisceaux nerveux de plus en plus considérables.

La figure 4 représente une coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma* de cette série fixée au stade 39-40. La patte greffée se trouve, à cette période, en pleine différenciation; elle revêt la forme d'un cylindre dont la périphérie est constituée par une couche musculaire, et dont le centre est occupé par la première ébauche

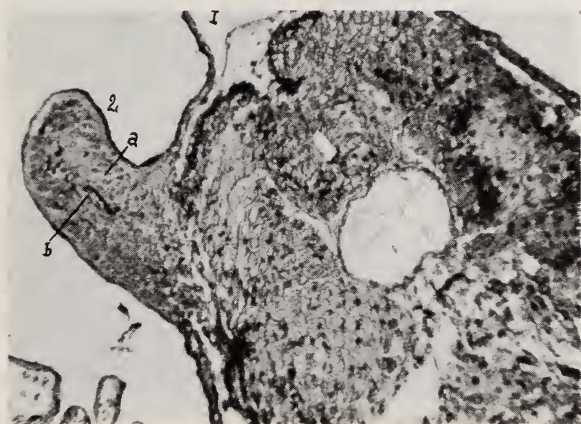


FIG. 4.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, opérée au stade 28-29 et fixée au stade 39-40. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Corps de l'embryon. 2 = Membre hétérotopique. a = Ebauche cartilagineuse. b = Faisceau nerveux qui traverse le membre.

cartilagineuse. Un peu en dehors du squelette se trouve un faisceau de fibres nerveuses, qui parcourent déjà le membre dans toute sa longueur. Il s'agit là d'un nerf plus ou moins volumineux qui, comme dans le cas précédent, passe à travers le myotome pour se rendre à la patte greffée.

La figure 5 représente une coupe transversale de la région opérée d'une autre larve d'*Amblystoma punctatum* fixée au stade 41-42. Dans ce cas, comme dans les deux précédents, le membre hétéro-

topique se trouve appliqué par sa base contre la face latérale des somites; par sa pointe il se dirige dorsalement et en arrière. Le nerf qui l'aborde est une branche du tronc ventral, dont il se détache à angle presque droit; il traverse transversalement le myotome et aborde la base de la patte greffée.

Le greffon, dans certains cas, où il n'a pas été placé tout à fait dorsalement, n'influence que partiellement le trajet des nerfs; la branche ventrale poursuit son trajet normal jusqu'à la hauteur de la patte transplantée (à mi-hauteur de la corde dorsale) et c'est seulement à ce niveau qu'elle donne naissance à une branche plus ou

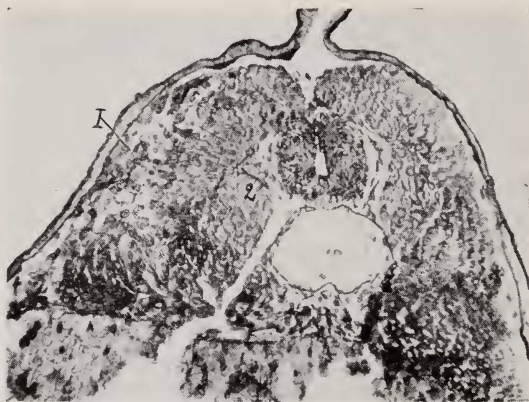


FIG. 5.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, opérée au stade 28-29 et fixée au stade 41-42. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Base du membre greffé. 2 = Nerf engagé dans le myotome qui, sur les coupes suivantes, aborde la base de la patte transplantée.

moins volumineuse, qui s'engage directement dans le myotome, le traverse et aborde le transplantat.

La figure 6 représente une coupe transversale d'un embryon d'*Amblystoma punctatum*, fixé au stade 40 du tableau de HARRISON. On ne voit sur cette figure qu'un fragment du membre hétérotopique, auquel aboutit une branche nerveuse encore peu volumineuse, mais à trajet anormal. Ce faisceau nerveux se détache de la branche ventrale du nerf mixte après que celle-ci a déjà longé, sur un parcours assez long, la face latérale de la corde dorsale.

Elle s'engage ensuite dans le myotome et le traverse suivant une ligne plus ou moins droite pour atteindre la base de la patte greffée.

De l'ensemble de cette description, il est à retenir que chez les larves d'*Amblystoma punctatum* les pattes hétérotopiques subissent leur développement et leur différenciation en temps normal, c'est-à-dire en même temps que les membres antérieurs de l'hôte. Quant à leur innervation, elle se fait aussi précocement que dans les cas où les extrémités ont une situation normale. Mais la pénétration des nerfs dans les membres hétérotopiques n'a lieu au stade 37-40 que lorsque ces pattes ont une croissance très intense. Par contre,

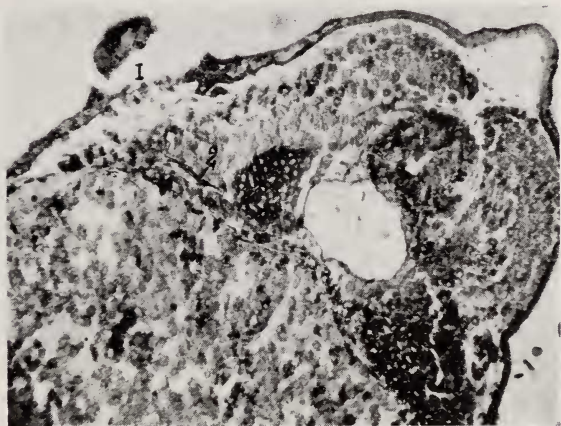


FIG. 6.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum* opérée au stade 28-29 et fixée au stade 40. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Base de la patte transplantée. 2 = Nerve dévié dans sa partie terminale et qui va aborder le membre hétérotopique.

dans les cas où les extrémités transplantées sont retardées dans leur développement, on n'y trouve pas trace de fibres nerveuses, même à des stades plus avancés (42-44), alors que les pattes antérieures de l'hôte sont déjà innervées.

J'ai, d'autre part, fait remarquer que chez les larves d'*Amblystoma punctatum*, fixées à des stades jeunes, les membres hétérotopiques reçoivent généralement leur innervation d'une seule branche des nerfs mixtes et non pas du tronc ventral ou dorsal tout entier. L'influence du greffon semble donc être partielle, car seul un petit

faisceau de fibres nerveuses dévie de son trajet, pour aller aborder la patte hétérotopique, en passant à travers le myotome. En réalité, comme je le montrerai plus loin, il ne s'agit pas d'une action partielle; la déviation incomplète des nerfs, chez les larves d'*Amblystoma*, n'est pas due à l'influence attractive faible des membres, mais plutôt à leur activité relativement tardive. Chez des larves de *Triturus*, ainsi que chez celles d'*Amblystoma punctatum* (dans certaines conditions expérimentales que j'ai réalisées dernièrement), le nerf dorsal ou ventral en entier est très souvent dévié de son trajet pour aller innervé la patte greffée. Avant de décrire ces résultats, je voudrais encore examiner quelques larves d'*Amblystoma punctatum* fixées à des stades avancés.

c) *Innervation des membres hétérotopiques chez des larves d'Amblystoma punctatum avancées.*

Les embryons de cette série ont été fixés, soit au stade 46 du tableau de HARRISON, soit encore plus tardivement. Le but était, premièrement, de voir si chez des larves âgées les pattes hétérotopiques ont une innervation analogue à celle que nous venons d'observer chez les animaux fixés très tôt, et d'autre part si elle ne diffère pas du mode d'innervation de chez le *Triturus*. Mes résultats semblent être très démonstratifs; comme dans la série que je viens de décrire, il est impossible de trouver la déviation, sous l'influence d'un membre hétérotopique, d'un nerf dorsal ou ventral en entier (cela se présente uniquement dans les cas de transplantation de l'ébauche présomptive d'un membre d'*Amblystoma* au stade 28-29 chez un embryon du même âge); dans d'autres conditions, ainsi qu'on le verra plus loin, les résultats changent.

Quant à l'origine des rameaux qui contribuent à l'innervation de ces pattes hétérotopiques, elle varie suivant la position de ces dernières; dans les cas où le greffon se trouve logé très dorsalement, soit au voisinage immédiat de la nageoire, c'est la branche dorsale qui contribue à son innervation. Généralement, c'est un petit rameau détaché de la branche en question qui se rend seul dans le nouveau territoire, soit après avoir contourné le bord dorsal du myotome, soit après avoir passé à travers la musculature latérale du corps. Le nerf dorsal se divise dans ces cas en deux branches, dont une garde son trajet habituel, tandis que l'autre se dévie sous l'influence du greffon.

Lorsque le greffon se trouve un peu à l'écart de la nageoire, c'est-à-dire un peu plus ventralement, il reçoit très souvent, outre les fibres venant du nerf dorsal, un rameau plus ou moins important se détachant de la branche ventrale qui, pour l'atteindre, passe à travers le myotome.

Enfin, lorsque la patte greffée est appliquée contre la face latérale des myotomes, son innervation est fournie intégralement par le nerf ventral; mais il s'agit également là d'une branche, et non pas

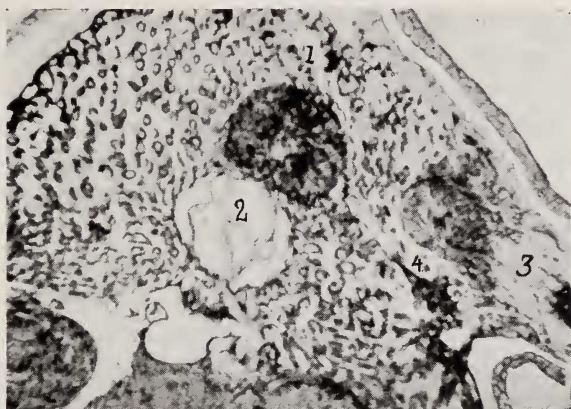


FIG. 7.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, opérée au stade 28-29 et fixée au stade 45-46. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Moelle. 2 = Corde dorsale. 3 = Membre hétérotopique. 4 = Nerf dévié qui, avant de s'engager dans le membre hétérotopique, forme une sorte de plexus en s'anastomosant avec une autre branche nerveuse.

du nerf ventral en entier, qui est dévié de son trajet pour aller se rendre vers le membre hétérotopique. Parfois, cette branche se détache du nerf mixte juste à l'endroit de sa formation par la réunion de la racine sensitive et motrice, et d'autres fois un peu plus loin, c'est-à-dire après que ce nerf a déjà effectué un certain trajet.

Normalement, ainsi que nous le savons, ce sont trois nerfs (3^{me}, 4^{me} et 5^{me} nerfs rachidiens) qui contribuent à l'innervation d'une patte antérieure, tandis que dans les cas de membres hétérotopiques on ne trouve, généralement, qu'une seule branche nerveuse; très rarement deux troncs s'anastomosant à la base de l'extrémité greffée y forment une sorte de plexus.

La figure 7 représente une coupe transversale de la région du greffon d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, fixée au stade 45-46 du tableau de HARRISON. Nous y apercevons une partie de la patte greffée à l'endroit où elle est abordée par une branche nerveuse. Ce rameau, plus ou moins volumineux, se détache du nerf ventral juste à l'endroit de sa naissance, c'est-à-dire tout de suite après la réunion des racines sensitive et motrice. Dès son origine, ce nerf s'engage dans le myotome, le traverse suivant une ligne oblique en dehors et ventralement et aboutit à la base de la patte transplantée. A ce niveau, le nerf dévié s'élargit considérablement, ce qui est dû à son anastomose avec une autre branche nerveuse qui contribue avec lui à la formation d'une sorte de plexus brachial qui, lui, envoie des ramuscules dans le ventre même.

Dans d'autres cas, comme je viens de le dire plus haut, c'est une branche unique qui est déviée de son trajet normal et qui contribue à l'innervation du membre hétérotopique.

J'aurais pu décrire quelques-uns de ces embryons, mais cela n'avancerait en rien notre étude; aussi, pour ne pas trop allonger ce travail, je passe tout de suite à l'étude de l'innervation des membres hétérotopiques chez les larves de *Triturus*.

d) *Le mode d'innervation des membres hétérotopiques chez les larves de Triturus.*

D'après les observations que je viens de faire il existe une différence notable entre les larves de *Triturus* et celles d'*Amblystoma*, le mode de développement de ces deux espèces animales n'étant pas le même. L'entrée en neurofibrillation des éléments ganglionnaires et du canal médullaire semble coïncider chez ces deux sortes de larves; chez les unes comme chez les autres elle commence au stade 31-32 du tableau de HARRISON. Quant à la croissance des membres, elle semble nettement différente; tandis que chez les embryons d'*Amblystoma* les ébauches des pattes antérieures ne commencent à apparaître qu'à partir du stade 36-37, chez les larves de *Triturus* elles se dessinent déjà au stade 31-32¹. A ce moment elles

¹ Pour déterminer le stade d'une larve de *Triturus*, par rapport à celle d'*Amblystoma punctatum* du tableau de HARRISON, je me base plutôt sur l'état de développement général que sur le mode de croissance des membres antérieurs.

se présentent sous la forme d'une saillie globuleuse peu marquée, mais leur croissance est si rapide qu'au stade 36-37 ces membres marquent déjà le début de leur différenciation digitale.

Cette croissance et différenciation très précoces des membres chez les larves de *Triturus* semble avoir une grande importance au point de vue de leur innervation, surtout dans les cas de transplantation hétérotopique. Tandis que chez les larves d'*Amblystoma punctatum* les pattes greffées, dorsalement par rapport à leur place normale, reçoivent leur innervation seulement d'une branche du nerf ventral ou dorsal, chez les embryons de *Triturus* ce sont ces troncs nerveux en entier qui se dévient de leur trajet normal et vont aborder l'extrémité supplémentaire.

La figure 8 représente une coupe transversale de la région du greffon chez une larve de *Triturus* fixée à un stade relativement avancé, c'est-à-dire après que l'embryon ait déjà commencé à se nourrir. A droite de



FIG. 8.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à un stade relativement avancé. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Base de la patte transplantée. 2 = La branche ventrale du nerf rachidien qui est déviée et qui se dirige à travers le myotome vers le membre hétérotopique.

n'est visible que sur les

coupes suivantes. La moelle et les ganglions rachidiens ont dans ce cas, ainsi qu'on le voit, un aspect typique, si ce n'est qu'ils sont légèrement hypertrophiés du côté opéré. D'autre part, ce qui est d'ailleurs le plus important, c'est que le nerf qui s'en détache présente un trajet nettement atypique. Il s'agit là de la branche ventrale du sixième nerf rachidien qui, au lieu de suivre, comme nor-

malement, l'espace compris entre la corde dorsale et le myotome, s'engage directement dans la musculature latérale du corps et la traverse de dedans en dehors. Ce nerf emprunte donc une voie atypique, mais qui le mène assez directement vers la base de la patte greffée.

Dans ce cas l'innervation du membre hétérotopique est assurée par deux nerfs; une vingtaine de coupes plus en arrière on trouve que la branche ventrale du septième nerf rachidien est également déviée

de son trajet et qu'après avoir traversé le myotome, elle vient aborder la base du greffon.

La figure 9 représente une coupe transversale d'une autre larve de *Triturus*, fixée à un stade relativement avancé. Elle montre également une déviation complète de la branche ventrale d'un des nerfs rachidiens. Dans ce cas, on trouve une augmentation du nombre des cellules différenciées dans la moitié de la moelle correspondant à la région opérée. Quant au ganglion rachidien, son volume dépasse deux fois celui du côté opposé; il en est de même du nerf qui s'en détache, qui est d'une très grande épaisseur. Dès son origine, ce nerf s'engage dans le myotome, le traverse obliquement en dehors et ventralement et aboutit à la base de la patte greffée. A cet endroit les somites semblent



FIG. 9.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée au stade 45-46. Imprégnation argentine. Gross. 100.

1 = Base du membre greffé. 2 = Branche ventrale du nerf mixte qui traverse le myotome pour aller vers la patte transplantée.

être découpés; en réalité il ne s'agit pas d'une lésion faite au moment de l'opération, mais plutôt d'un canal, en pleine musculature, produit par le trajet du nerf dévié, car cette fente n'existe qu'à l'endroit du passage de cette branche nerveuse; en avant et en arrière on ne trouve rien d'analogue, le myotome ayant conservé sa forme typique.

En somme, chez les deux embryons que je viens de décrire, ainsi que dans une autre série de cas où le membre hétérotopique se trouve appliqué contre la face latérale des somites, à la hauteur de la moelle ou de la corde dorsale, l'innervation du greffon est fournie par la branche ventrale des nerfs mixtes qui est déviée en entier dès son origine. Dans une autre série d'embryons de *Triturus* chez lesquels la patte supplémentaire a été transplantée un peu plus ventralement, légèrement en arrière des extrémités antérieures normales de l'hôte, la déviation du nerf a été soit partielle, soit totale. Le faisceau nerveux qui se forme par la réunion des racines sensitive et motrice, s'engage tout d'abord, comme normalement, dans l'espace compris entre la corde et le myotome, et c'est seulement après un trajet plus ou moins long qu'il se dévie et emprunte une voie anormale pour aller se rendre vers le greffon. Parfois, cette branche ventrale se divise en deux rameaux dont un continue son parcours habituel, en longeant la face latérale de la corde, tandis que l'autre, qui fait avec lui un angle presque droit, s'engage directement dans le myotome, le traverse et va contribuer à l'innervation de la patte hétérotopique.

La figure 10 représente une coupe transversale d'une larve de *Triturus* fixée à un stade assez avancé. Chez cet embryon, le membre hétérotopique se trouve en position relativement ventrale, sans toutefois atteindre le niveau des extrémités antérieures normales de l'hôte. A droite de la figure on aperçoit une partie de la patte greffée vers laquelle aboutissent deux ou trois branches nerveuses, provenant toutes du nerf ventral. Tout au début, ce

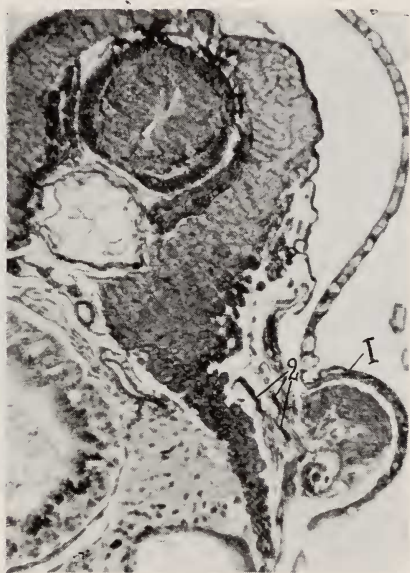


FIG. 10.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à une période assez avancée. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre greffé. 2 = Branches nerveuses qui aboutissent à la patte transplantée.

nerf longe la face latérale de la corde dorsale jusqu'à la hauteur de l'aorte; c'est seulement ensuite qu'il dévie et s'engage dans le myotome. Au cours de son trajet il se divise en plusieurs rameaux qui, eux, ont atteint la patte hétérotopique. Le ganglion rachidien est, dans ce cas, très hyperplasié et le nombre des cellules motrices de la moelle du côté opéré est supérieur à celui du côté sain.

La figure 11 représente une coupe transversale de la région du greffon d'une autre larve de *Triturus*, fixée à un stade relativement avancé, c'est-à-dire lorsque les membres antérieurs ont déjà acquis leur forme définitive. Sur cette figure, nous ne voyons que la base

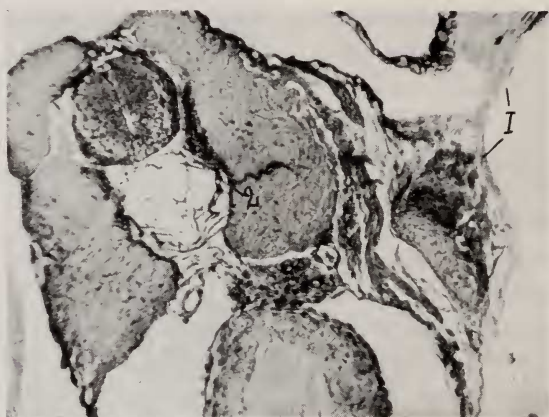


FIG. 11.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à une période assez avancée. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre hétérotopique. 2 = Nerf ventral qui se divise en deux branches et dont toutes les deux vont aborder la patte transplantée.

de la patte greffée, qui se trouve juste à la limite ventrale du myotome; la portion libre de ce membre est dirigée dorsalement. Le myotome du côté opéré n'a pas été endommagé par l'opération; il a donc conservé sa forme habituelle et offre le même aspect que celui du côté opposé. Quant au nerf de cette région (la branche ventrale), il se divise, tout de suite après sa formation, en deux branches de volume à peu près égal; une des branches longe la face latérale de la corde dorsale, tandis que l'autre, qui fait avec elle un angle presque droit, perfore le myotome pour aller innervier la

patte supplémentaire. Le trajet de ce rameau est sinueux dans l'épaisseur de la musculature latérale du corps et rectiligne en dehors d'elle. La branche qui longe la face latérale de la corde s'engage également dans le membre hétérotopique, mais seulement après avoir contourné le bord ventral du myotome. Dans ce cas, toutes les fibres du nerf mixte ont été déviées de leur trajet normal; mais, tandis que les unes ont été influencées par la patte à une légère distance de leur origine, les autres n'ont été attirées qu'après avoir effectué un grand parcours. Ce même phénomène s'observe dans un grand nombre de cas.

La figure 12 représente une coupe transversale d'une larve de *Triturus*, fixée à un stade assez avancé. La base de la patte greffée se trouve à gauche de la figure; elle est appliquée contre la face externe de la moitié ventrale du myotome. La moelle ainsi que les ganglions rachidiens ne présentent, dans ce cas, rien de particulier; il en est de même des somites qui sont restés intacts au moment de l'opération. Quant à l'innervation de la patte greffée, elle est

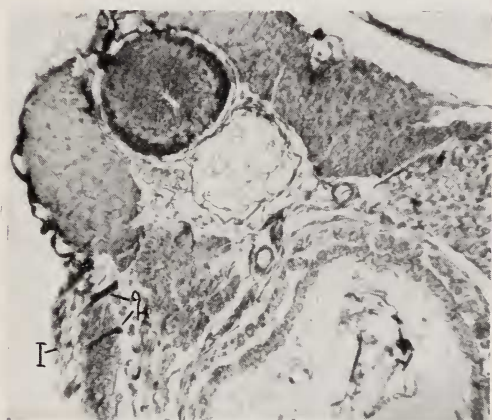


FIG. 12.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à une période assez avancée. Imprégnation argentine. Gross. 100.

1 = Base de la patte greffée. 2 = Deux branches nerveuses issues du même nerf ventral et allant se terminer dans le membre hétérotopique.

assurée par deux branches qui, comme on le voit sur la figure, viennent aborder la base du membre hétérotopique. Ces deux rameaux proviennent du même nerf ventral, qui comme dans le cas précédent se subdivise, tout de suite après avoir pris naissance, et dont un, le plus volumineux, à direction transversale, s'engage tout de suite dans le myotome et se dirige suivant une ligne presque droite vers la base de la patte greffée; l'autre rameau longe tout d'abord la face latérale de la corde dorsale; c'est seulement lorsqu'il

atteint la hauteur de l'aorte qu'il se dévie de son trajet normal, pour aller également contribuer à l'innervation du membre hétérotopique.

Lorsque la patte hétérotopique se trouve, chez les larves de *Triturus*, située très dorsalement, au voisinage immédiat de la nageoire, elle reçoit son innervation, comme je l'ai déjà dit pour les embryons d'*Amblystoma*, de la branche dorsale des nerfs mixtes.

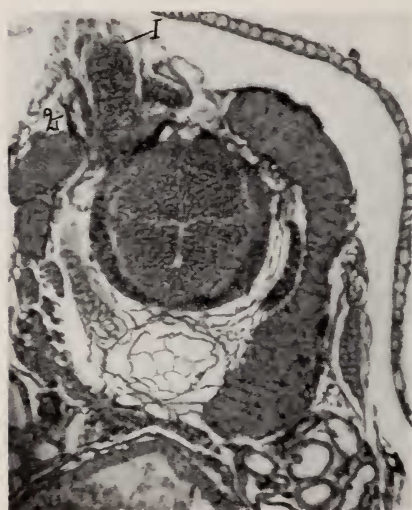


FIG. 13.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à une période assez avancée. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Cartilage du membre greffé. 2 = Nerf dorsal qui contourne le bord postérieur du myotome et pénètre dans la patte hétérotopique.

Parfois c'est ce rameau en entier qui perfore le myotome, ou contourne son bord dorsal, pour aller aborder le membre supplémentaire; d'autres fois c'est uniquement une branche de ce nerf qui s'engage dans le greffon.

La figure 13 représente une coupe transversale de la région opérée d'une larve de *Triturus* de cette série, fixée à un stade relativement avancé. Le membre hétérotopique se trouve, chez cet embryon, au voisinage immédiat de la nageoire dorsale. En haut et à gauche de la figure on reconnaît le cartilage de cette patte qui s'arrête au contact même de la moelle. Celle-ci, ainsi que les ganglions rachidiens, n'ayant pas été touchée par l'opération, ne présente rien d'anormal, sauf qu'elle est nettement hyperpla-

siée par rapport au côté sain. Quant à la branche dorsale du nerf rachidien de cette région, elle contourne le bord postérieur du myotome et s'engage dans la patte greffée; on la voit à gauche du cartilage.

Les figures 14 et 15 représentent deux coupes transversales d'une autre larve de *Triturus*, chez laquelle le membre hétérotopique est situé très dorsalement. Dans ce cas, la patte greffée se trouve un peu plus à l'écart de la nageoire que chez l'embryon

précédent et reçoit son innervation d'un des nerfs dorsaux qui, pour l'atteindre, perfore le myotome. A droite et en haut de la figure 14, on aperçoit le membre supplémentaire, qui touche à peine la face externe de la musculature latérale du corps. La moitié de la moelle et le ganglion du côté opéré sont nettement hyperplasiés par rapport à ceux du côté sain. Le nerf dorsal, comme on le voit sur cette figure, se dirige, suivant une ligne presque droite, vers la patte greffée. Au cours de son trajet il se divise en trois ou quatre branches, dont une très importante aborde le membre supplémentaire, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 15.

En somme, chez les larves de *Triturus*, l'ébauche présomptive d'une patte transplantée hétérotopiquement évolue tout à fait normalement et reçoit son innervation des nerfs dorsaux ou ventraux de l'hôte. Parfois, ce sont uniquement de petites branches de ces nerfs qui se dirigent, suivant une voie atypique, vers le greffon, mais dans un grand nombre de cas, ces troncs en entier sont déviés de leur trajet pour aller innerver le membre supplémentaire. Ce fait de la déviation complète des nerfs dès leur origine, que je viens d'observer chez les larves de *Triturus*,

rend cette espèce animale distincte de celle d'*Amblystoma*. (Chez celle-ci, ainsi que je l'ai montré plus haut, c'est presque toujours une petite branche du nerf dorsal ou ventral qui est influencée dans son trajet par le greffon qu'elle innerve.)

Je me suis demandé si la différence entre le mode d'innervation des membres hétérotopiques chez ces deux espèces animales est due à une détermination moins prononcée du système nerveux



FIG. 14.

Coupe transversale d'une larve de *Triturus*, opérée au stade 28-29 et fixée à une période relativement avancée. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre greffé. 2 = Nerf dorsal qui se divise en trois branches et dont une va aborder la patte hétérotopique.

chez l'une que chez l'autre, ou plutôt à l'évolution plus précoce de l'ébauche des membres chez les larves de *Triturus* que chez celles d'*Amblystoma*, ainsi que je l'ai fait remarquer plus haut. Pour résoudre ce problème, j'ai exécuté deux séries d'expériences. Dans la première série, j'ai transplanté le bourgeon de membre d'une larve d'*Amblystoma* avancée (stade 40-41) sur des embryons de la même espèce, mais plus jeunes (stade 28-29). Dans la deuxième



FIG. 15.

Coupe transversale de la même larve que celle de la figure précédente. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre hétérotopique. 2 = Branche nerveuse issue du nerf dorsal qui aborde la patte transplantée.

série, le bourgeon de la patte de larves de *Triturus* avancée, fut greffé sur des embryons jeunes d'*Amblystoma*. J'ai pensé ainsi soumettre le canal neural de ces derniers, dès le début de sa différenciation, à l'influence des ébauches de membres en pleine croissance, comme on l'observe normalement chez les embryons de *Triturus*. Je décrirai tout d'abord la première série d'expériences qui se rapporte plus directement à la question posée ci-dessus.

e) *Transplantation hétérotopique du bourgeon de membre d'une larve d'Amblystoma avancée sur un embryon plus jeune.*

Dans cette série d'expériences, comme je viens de le dire, c'est le bourgeon de membre d'une larve d'*Amblystoma* avancée, au stade 40-41, qui fut transplanté sur des embryons de la même espèce, mais plus jeunes (stade 28-29). Le greffon, qui se trouve déjà au début de sa différenciation digitale, placé sur la face dorsale ou dorso-latérale des somites d'une larve jeune, s'y soude généralement très vite et sans difficulté. Déjà après une demi-heure, le membre transplanté fait corps avec les tissus de l'hôte, et 24 heures plus tard la région cicatricielle n'est plus visible extérieurement. Quant à la croissance de cette patte hétérotopique, elle n'est pour ainsi dire

pas arrêtée; ce membre continue son développement et sa différenciation comme s'il se trouvait à sa place normale, de sorte que pendant un certain temps, il est plus avancé que les extrémités antérieures de l'embryon porteur du greffon. Alors que les pattes de celui-ci commencent à peine à se dessiner, le greffon possède déjà ses trois doigts. Ce phénomène s'observe également à l'examen microscopique, où les tissus de la patte greffée sont nettement plus avancés dans leur différenciation que ceux des membres antérieurs normaux de l'hôte.

Quant à l'innervation de ces membres hétérotopiques, elle varie d'un embryon à l'autre; je ne décrirai ici que les cas les plus typiques et qui se rapportent directement à la question posée plus haut.

Lorsque la patte greffée se trouve appliquée contre la face latérale des somites, à la hauteur de la corde dorsale ou de la moelle, elle est abordée par la branche ventrale d'un des nerfs mixtes. Ce nerf est alors dévié dès son origine et traverse suivant une ligne droite le myotome pour aborder la patte supplémentaire. Egalement dans cette série, on trouve quelques cas où la déviation des nerfs

n'est que partielle; mais il s'agit là de cas isolés et dans lesquels la croissance du greffon n'a pas été intense.

Les figures 16 et 17 représentent deux coupes transversales d'une larve d'*Amblystoma punctatum* de cette série, fixée au stade 46 du tableau de HARRISON. Sur la première photo (fig. 16), à droite, on aperçoit un fragment de cartilage qui n'est autre chose qu'une partie du squelette de la patte supplémentaire. Celle-ci se trouve appliquée sur la face latérale du myotome dans lequel elle est même légèrement enfoncée. La moelle, ainsi que la corde dorsale, ne



FIG. 16.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum* opérée au stade 28-29 et fixée au stade 45-46. Imprégnation argentique. Gross. 70.

1 = Cartilage du membre hétérotopique. 2 = Nerf ventral dévié qui va aborder la patte transplantée.

montrent dans ce cas rien d'anormal; la musculature, qui se trouve au voisinage immédiat de ces deux organes, ne semble pas non plus être altérée. Du nerf mixte, seule la branche ventrale présente un trajet nettement atypique; dès son origine, elle s'engage dans le myotome et le traverse pour atteindre la base de la patte greffée. Dans ce cas, la déviation du rameau nerveux est complète; elle est

même accompagnée d'un déplacement de quelques cellules ganglionnaires qu'on aperçoit sur son trajet.

La figure 17 nous montre une deuxième coupe, du même embryon, située 200 micro plus en arrière que la précédente et sur laquelle on voit la branche ventrale du nerf rachidien suivant, également dévié de son trajet. A ce niveau on ne voit plus la patte transplantée, mais ce nerf engagé dans le myotome a pu être suivi jusqu'à sa pénétration dans le membre hétérotopique.

En somme, dans le cas que je viens de décrire, ainsi que dans une autre série d'embryons où le membre transplanté provenait d'une larve avancée, ce sont les troncs nerveux

en entier qui ont été déviés de leur trajet et contribuent à l'innervation du greffon.

f) *Grefte de bourgeon de membres de larves de Triturus avancées sur des larves d'Amblystoma jeunes.*

La transplantation du bourgeon des membres de larves de *Triturus* avancées sur des embryons d'*Amblystoma* jeunes présente certaines difficultés opératoires, le greffon ne se soudant pas facilement au tissu de l'hôte. J'ai employé dans ce cas des ponts de verre



FIG. 17.

Coupe transversale de la même larve que celle de la figure précédente, mais située 200 micro plus en arrière. Imprégnation argentique. Gross. 70.

1 = Un autre nerf qui traverse transversalement le myotome pour aller se rendre à la patte transplantée.

très minces que j'appliquais sur les animaux opérés et qui, comprimant le transplantat, favorisait la cicatrisation. Parfois il fallait plus d'une heure pour que celle-ci se fasse, et la soudure complète ne s'accomplissait qu'au bout d'un jour. Un autre fait très intéressant, digne d'être signalé, c'est qu'à l'endroit du greffon on observait toujours une réaction de la part de l'hôte; il se formait, au cours du premier jour qui suivait l'opération, une sorte de proéminence due au gonflement des tissus, qui régressait dans la suite.

Quant à la croissance et à la différenciation de ces membres greffés, elles ont été généralement arrêtées ou en tout cas très retardées. Contrairement à ce que nous venons de voir chez les embryons de la série précédente, où le greffon provenait des larves de la même espèce, le bourgeon de membres de larves de *Triturus* avancées transplanté sur des embryons jeunes d'*Amblystoma* ne se développe pas, pendant les deux premières semaines qui suivent l'opération. Comme au moment de la transplantation, cette patte se trouve encore, 15 ou 20 jours plus tard, au tout début de sa digitation, alors que l'hôte se trouve déjà au stade 45-46 du tableau de HARRISSON, et que ses pattes antérieures normales possèdent leurs trois doigts. Cet arrêt de développement est parfois définitif, de sorte que le greffon conserve son volume et son aspect primitifs, même un mois après l'opération. D'autres fois, par contre, sans qu'on sache la raison, après une ou deux semaines d'inactivité, le membre transplanté commence tout à coup à s'accroître. Son volume n'atteint jamais celui des pattes antérieures normales de l'hôte, mais par contre sa différenciation digitale semble progresser très rapidement.

A l'examen histologique, on constate que dans les cas où la patte greffée fut arrêtée dans son développement, sa différenciation tissulaire n'avancait pas non plus. Cela se remarque surtout dans les dérivés mésodermiques, qui ont conservé leur structure primitive. Le membre transplanté reste très souvent, même un mois après l'opération, sans trace de cartilage, et la musculature ne s'y trouve que tout au début de sa différenciation myofibrillaire. Dans les cas où le greffon manifeste une certaine croissance, on commence à apercevoir des fragments de cartilage et des éléments contractiles assez avancés dans leur structure.

Enfin, chez les larves gardées en vie plus longtemps, c'est-à-dire

deux à trois mois, et chez lesquelles les membres hétérotopiques ont pu achever leur croissance, la différenciation tissulaire très avancée, se trouve à peu près au même stade que celle des pattes antérieures normales de l'hôte.

Quant à l'innervation de ces membres hétérotopiques, elle dépend justement de la croissance du greffon: dans les cas où la patte

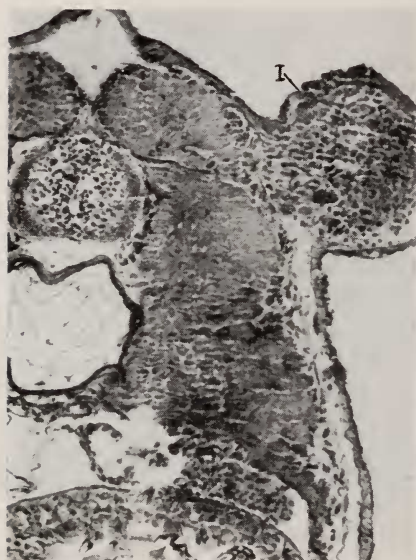


FIG. 18.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum* opérée au stade 28-29 et fixée au stade 45-46. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre transplanté qui est resté trois semaines après l'opération sans montrer signe de croissance.

transplantée est restée complètement stationnaire dans son développement et dans sa différenciation, elle ne reçoit point de nerfs. Comme je viens de le dire, ce membre, qui se trouve appliqué contre la face latérale des somites, est constitué d'une couche ectodermique en continuité parfaite avec la peau de l'hôte de sorte qu'on ne reconnaît pas de ligne de démarcation, et d'une masse mésodermique qui, elle, est de caractère embryonnaire très jeune et nettement séparée de la musculature latérale de l'embryon porteur du greffon. Au milieu de ce feuillet moyen du greffon, on ne trouve pas trace de fibres nerveuses; d'autre part, il m'a été impossible d'observer dans la région opérée un changement quelconque dans le trajet des nerfs de l'hôte, qui

ne semblent pas avoir été influencés dans leur parcours; ceci peut également être dit pour le nerf latéral, qui passe au voisinage immédiat du greffon sans être dévié de son trajet.

La figure 18 représente une coupe transversale de la région opérée d'une larve d'*Amblystoma punctatum* de cette série, fixée trois semaines après l'opération. Le greffon, qui provenait dans ce cas d'un embryon de *Triturus* au stade 38-39, fut transplanté sur une larve d'*Amblystoma* jeune (stade 29), où il est resté complètement

inactif et n'a subi aucune différenciation. Comme au moment de l'opération, il est composé d'éléments mésodermiques qui marquent à peine une structure filamenteuse; nulle part on ne trouve un début de différenciation cartilagineuse. Ce membre greffé ne semble pas avoir exercé une action attractive sur les nerfs de l'hôte et est resté sans innervation.

Dans d'autres cas, lorsque le greffon a commencé deux à trois semaines après l'opération à manifester des transformations, soit dans sa croissance, soit dans sa différenciation, il a été nettement abordé par les fibres nerveuses de l'hôte; mais cela s'observe unique-



FIG. 19.

Coupe transversale de la région opérée d'une larve d'*Amblystoma* fixée un mois après l'opération. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre normal de l'hôte. 2 = Membre greffé qui a déjà subi une certaine croissance, mais qui n'est pas encore abordé par les nerfs.

ment lorsque les larves expérimentées ont été gardées en vie suffisamment longtemps. Les embryons fixés trop tôt (un mois après l'opération) ne montrent aucune réaction de la part du système nerveux dans la région du greffon.

La figure 19 représente une coupe transversale de la région opérée d'une larve d'*Amblystoma*, fixée un mois après l'opération. Le greffon, qui provenait d'un embryon de *Triturus* au stade 40, a subi, au cours des quelques derniers jours qui ont précédé la

fixation, une certaine transformation. On y trouve des fragments de cartilage assez avancés dans leur différenciation et des fibres musculaires aussi évoluées que celles de l'hôte. Quant aux éléments nerveux, on n'en rencontre pas trace; les nerfs de l'embryon porteur du greffon ne semblent pas avoir été influencés par la patte hétérotopique; ils ont conservé du côté opéré, comme du côté sain, leurs trajet et distribution normaux. Il en est de même du nerf latéral qui passe au voisinage de la patte hétérotopique sans être dévié. Dans d'autres cas, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 20 qui représente une coupe transversale d'une de ces larves d'*Amblystoma*

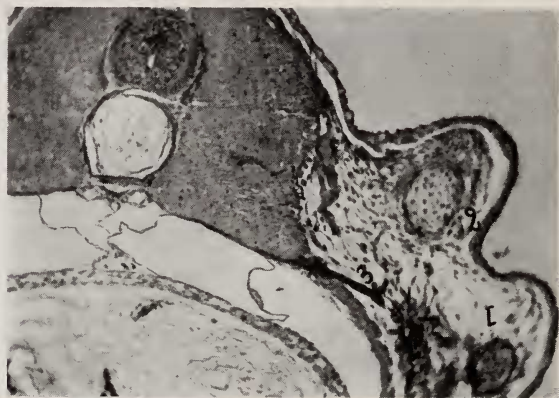


FIG. 20.

Coupe transversale d'une larve d'*Amblystoma punctatum*, fixée deux mois après l'opération. Imprégnation argentique. Gross. 100.

1 = Membre normal. 2 = Patte transplantée. 3 = Nerf ventral qui se divise en deux branches dont une va aborder la patte normale, tandis que l'autre se dirige vers le membre hétérotopique, et contribue à son innervation

gardées en vie pendant deux mois, la patte greffée a reçu une certaine innervation. Il s'agit là d'un transplantat, provenant d'une larve de *Triturus* au stade 40, qui a commencé à s'accroître deux semaines après l'opération. A l'examen microscopique, on trouve que la structure de ce membre hétérotopique se trouve au même degré de différenciation que les pattes antérieures normales de l'hôte. On y trouve un squelette cartilagineux de forme et de structure typiques; il en est de même de la musculature qui est très

avancée dans son évolution. Ce membre, ainsi que nous venons de le dire, est abordé par les fibres nerveuses de l'hôte qui se détachent de la partie terminale de la branche ventrale du nerf mixte de cette région. Comme dans la région non opérée, ce nerf chemine tout d'abord dans l'espace compris entre la corde dorsale et le myotome, puis dans l'interstice qui sépare la musculature abdominale et le péritoine, et c'est seulement lorsqu'il passe au voisinage de la patte greffée qu'il lui abandonne une branche plus ou moins volumineuse.

En somme, dans les cas de transplantation hétérotopique de l'ébauche des membres de *Triturus* avancés sur des larves d'*Amblystoma* jeunes, on observe des phénomènes très intéressants en ce qui concerne la causalité du trajet de la fibre nerveuse. Tout au début, lorsque le greffon est arrêté dans sa croissance, il n'exerce point d'influence attractive sur les nerfs de l'hôte et il reste sans innervation. Son activité commence à se manifester seulement plus tard, lorsqu'il reprend son développement et sa différenciation. Les nerfs qui abordent dans ce cas la patte supplémentaire ne sont altérés dans leur trajet que dans leur portion terminale.

III. DISCUSSION.

Dans un de mes travaux antérieurs, j'ai déjà démontré que chez les larves de Triton, les membres hétérotopiques, c'est-à-dire situés plus dorsalement que les pattes antérieures normales, peuvent recevoir leur innervation de la branche ventrale des nerfs mixtes qui, pour les atteindre, doit suivre un trajet atypique, en passant entre les faisceaux musculaires du myotome. Ce nerf, dévié de son trajet dès son origine, se dirige suivant la voie la plus courte et la plus directe vers la base du membre hétérotopique. Le fait que la déviation des nerfs s'effectue uniquement en présence des pattes greffées dorsalement, ne peut s'expliquer autrement que par l'action attractive de ces membres; cette influence doit s'exercer de très bonne heure, car une fois les nerfs formés et possédant une certaine longueur, il semble impossible qu'ils puissent être déviés.

On pouvait penser qu'une lésion faite au moment de l'opération, qui traverserait le myotome, préparerait ainsi une voie pour les fibres nerveuses en croissance. Or, comme je l'ai fait remarquer, toutes les précautions ont été prises pour ne pas entamer, au moment de l'opération, les somites. D'autre part, dans les cas où les myotomes ont été détruits au voisinage de l'origine des nerfs, le trajet de deux-ci n'a jamais été altéré en l'absence d'une patte.

La série d'expériences que je viens de décrire ci-dessus semble confirmer mon point de vue; c'est-à-dire que le trajet de la fibre nerveuse est déterminé par l'organe périphérique qu'elle innerve, et que l'action attractive de cet organe s'exerce de très bonne heure, soit déjà dès le début de la différenciation des neuroblastes.

Chez les larves de *Triturus* qui ont été fixées à des stades relativement avancés, ainsi que nous venons de le voir, il y avait, en présence d'un membre hétérotopique, déviation des nerfs dorsaux ou ventraux en entier. Le trajet de ces branches nerveuses semble nettement dépendre de la position du greffon: dans les cas où celui-ci se trouve au voisinage immédiat de la nageoire, c'est la branche dorsale des nerfs mixtes qui est attirée, et dans les cas où la patte hétérotopique se rapproche de la paroi abdominale, c'est le rameau ventral qui contribue à son innervation. Enfin, chez

quelques larves où le transplantat offre une position intermédiaire, il attire très souvent les deux branches nerveuses à la fois. Ces faits ne peuvent guère s'expliquer par la théorie de la moindre résistance ni par celle des voies préétablies; seule l'action attractive des organes périphériques semble être à la base de ces déviations des prolongements neuronaux.

Le fait que les membres hétérotopiques sont abordés par les nerfs en même temps que les pattes antérieures normales, ainsi que nous venons de le voir chez les larves d'*Amblystoma* fixées jeunes, et que ces fibres nerveuses s'engagent dans le myotome dès leur origine, est une preuve tout à fait démonstrative en faveur de notre hypothèse, de la précocité de l'influence attractive des organes périphériques. Chez les embryons représentés par les figures 1 à 5 (fixés au stade 38-39 du tableau de HARRISON) les greffons sont déjà abordés par les fibres nerveuses de l'hôte. Ces prolongements neuronaux traversent la musculature latérale du corps, dans laquelle on les voit s'engager, chez des embryons encore plus jeunes (au stade 36 du tableau de HARRISON).

Les branches nerveuses destinées à l'innervation des membres hétérotopiques apparaissent donc en même temps que celles qui abordent les pattes antérieures normales de l'hôte; mais tandis que ces dernières suivent, au cours de leur trajet, l'espace compris entre la corde et le myotome, les rameaux qu'on peut considérer comme supplémentaires empruntent, dès leur origine, une voie tout à fait atypique et se dirigent suivant une ligne droite vers le greffon. Celui-ci semble donc être à la base de la formation et de la direction de ces nerfs.

Le fait que chez les embryons d'*Amblystoma punctatum* fixés à des stades jeunes les membres hétérotopiques sont abordés uniquement par de petites branches nerveuses, et non par les troncs dorsal ou ventral en entier, ne nous étonne pas. Comme je l'ai fait remarquer plus haut, ce phénomène est général dans cette espèce animale, et même chez des larves relativement avancées dans leur développement, je n'ai pu trouver que de petits rameaux déviés de leur trajet et allant innerver la patte supplémentaire. Ce n'est pas le cas avec les embryons de *Triturus*, chez lesquels le membre hétérotopique peut influencer le trajet des nerfs rachidiens dorsal ou ventral, en entier. Il s'agit là d'un phénomène qui s'explique par une plus ou moins grande précocité dans l'apparition de l'ébauche

des membres par rapport au moment de l'entrée en neurofibrillation des éléments du canal médullaire.

Chez les larves d'*Amblystoma punctatum*, ainsi que je viens de le montrer plus haut, le développement des pattes antérieures est relativement tardif; au moment où les cellules ganglionnaires et médullaires commencent leur transformation filamenteuse (stade 31-32 du tableau de HARRISON), l'ébauche des extrémités n'est pas encore marquée. Les membres apparaissent seulement plus tardivement, soit au stade 36-37, alors que les neuroblastes de la moelle ont déjà bien avancé dans leur différenciation et ont contribué à l'édification d'un grand nombre de nerfs rachidiens. Ces nerfs une fois formés, ils acquièrent un certain trajet (déterminé par le myotome ou par la peau) qui ne peut plus être altéré par les ébauches des membres transplantés hétérotopiquement; seules les fibres nerveuses qui naissent par la suite peuvent être attirées par le greffon.

Je crois donc pouvoir attribuer la déviation partielle des nerfs chez les larves d'*Amblystoma punctatum* (c'est-à-dire le fait que seule une partie des branches dorsale ou ventrale est influencée dans son trajet par le membre hétérotopique) à la différenciation plutôt tardive de la patte supplémentaire. Cette hypothèse semble trouver sa confirmation dans la série d'autres expériences que je viens de décrire.

Comme je l'ai déjà démontré dans mes travaux antérieurs et comme on a pu le voir ci-dessus, chez les larves de *Triturus*, les membres transplantés hétérotopiquement, dorsalement par rapport à leur place normale, sont abordés très souvent, non pas par une branche des nerfs ventraux ou dorsaux, mais par ces troncs nerveux en entier. Or il s'agit là d'une espèce animale chez qui l'ébauche des membres antérieurs apparaît très précocement. C'est en effet au stade 31-32 que ces bourgeons commencent à se dessiner chez les larves de *Triturus*; au stade 36-37 ils marquent déjà le début de leur différenciation digitale. Lors de sa transplantation hétérotopique, l'ébauche d'une extrémité semble évoluer en temps normal; sa croissance, ainsi que sa différenciation, coïncident dans ce cas avec la neurofibrillation des éléments du canal médullaire. Les fibres nerveuses nées de ce dernier peuvent donc, dès le début, être influencées dans leur trajet par cette patte en développement. C'est pourquoi on trouve chez les larves de cette espèce animale

des nerfs entiers déviés de leur parcours normal et allant vers le greffon.

Un fait encore plus démonstratif en faveur de mon hypothèse est que chez les larves d'*Amblystoma* il a également été possible de provoquer la déviation complète des nerfs. Dans le cas de transplantation de l'ébauche des membres d'embryons avancés sur des larves plus jeunes, nous venons de voir que très souvent la branche ventrale en entier contribue à l'innervation du greffon. La patte hétérotopique, qui provient d'un animal au stade 40-41, transplantée sur la face dorso-latérale d'une larve plus jeune (au stade 28-29) continue son développement comme normalement; sa croissance et sa différenciation, qui coïncident, dans ces conditions, avec l'entrée en neurofibrillation des éléments du canal médullaire, influencent donc le trajet des nerfs rachidiens dès leur formation et provoquent leur déviation complète.

Dans ces cas, j'ai en somme réalisé expérimentalement, chez des larves d'*Amblystoma punctatum*, un mode de croissance analogue à celui qu'on observe normalement chez les embryons de *Triturus*, en soumettant le canal neural, dès le début de sa différenciation, sous l'influence des membres en croissances (normalement, la croissance des membres est postérieure à la différenciation des premiers neuroblastes). Les résultats positifs que nous venons d'observer, c'est-à-dire la déviation des troncs nerveux en entier, même chez les embryons de cette espèce animale, confirme donc mon point de vue: l'influence partielle du greffon (comme on vient de l'observer chez les larves d'*Amblystoma* fixées à différents stades du développement où seules des petites branches nerveuses ont été attirées par le greffon) est due uniquement à son développement relativement tardif et non pas à la prédétermination du système nerveux.

D'une manière générale, nous pouvons donc conclure, nous basant sur les expériences ci-dessus, que le trajet de la fibre nerveuse est déterminé de très bonne heure, soit déjà dès sa formation, par les organes périphériques. La déviation des prolongements neuronaux est due à l'action attractive des pattes en position hétérotopique, mais celles-ci n'agissent que lorsqu'elles sont en croissance. Le développement très précoce des membres greffés, tel qu'on le voit chez les larves de *Triturus*, provoque des changements dans le trajet des troncs nerveux dorsal ou ventral en entier, tandis que

les extrémités qui croissent tardivement n'attirent que des branches qui naissent secondairement.

Le fait que l'influence des organes périphériques sur le trajet des nerfs est due à leur croissance et différenciation trouve son affirmation dans les expériences de transplantation hétérotopique du bourgeon de membres de larves de *Triturus* avancées sur des embryons jeunes (stade 28-29) d'*Amblystoma*. Dans ces cas, ainsi qu'on l'a vu plus haut, le greffon reste sans aucune innervation tant qu'il est arrêté dans son développement; c'est seulement lorsqu'il manifeste, deux ou trois semaines après l'opération, une certaine activité de croissance, qu'il est abordé par les nerfs de l'hôte. Ces expériences parlent contre la conception de CAJAL, qui attribua un rôle important aux éléments de la gaine de SCHWANN dans la direction de la fibre nerveuse. D'après l'auteur espagnol, ce seraient les produits de dégénérescence du bout périphérique d'un nerf coupé qui, par une sorte de neurotropisme, influenceraient la régénération, dans un sens donné, du bout central de la fibre nerveuse. Si cette conception était exacte, le bourgeon du membre d'un embryon avancé devrait exercer une action attractive très considérable, car ce greffon possède déjà des fibres nerveuses qui, une fois séparées de leur corps cellulaire, entrent sûrement en dégénérescence. Or, comme nous venons de le voir, un tel transplantat reste généralement inactif pendant au moins deux semaines.

L'absence d'attraction nerveuse, dans ces cas, ne peut pas être attribuée au fait qu'il s'agit d'hétérogreffes (le bourgeon de la patte transplanté sur une larve d'*Amblystoma* jeune provenait d'un embryon de *Triturus* avancé), car une vingtaine de jours après l'opération, lorsque la patte transplantée commence à manifester une certaine activité dans son développement, elle est abordée par les prolongements neuronaux de l'hôte. Le trajet des nerfs d'une espèce animale peut donc être influencé par les organes périphériques d'une autre espèce, à condition que ces organes soient en croissance et en différenciation.

Les membres n'influencent donc la neurofibrillation des éléments nobles et n'attirent leurs prolongements qu'à partir du moment où ils commencent à s'organiser; l'ébauche présomptive ne semble pas avoir d'importance tant qu'elle n'est pas visible extérieurement. Dans les cas de transplantation hétérotopique, lorsque le bourgeon de la patte commence à se développer, mais que sa croissance est

très lente, il n'est généralement pas abordé par les fibres nerveuses de l'hôte. Les premiers prolongements neuronaux qui se forment (chez une larve d'*Amblystoma*), avant l'apparition de l'ébauche des membres antérieurs, sont certainement influencés, aussi bien dans leur formation que dans leur trajet, par les autres tissus à différenciation plus précoce. Tout récemment, j'ai démontré qu'également les somites exercent une influence attractive sur les nerfs. Chez des larves parabiotiques unimédullaires d'*Amblystoma punctatum* les myotomes internes, qui sont dépourvus de leur innervation normale, sont très souvent abordés par les branches des nerfs externes. La formation de ces rameaux supplémentaires, ainsi que leur trajet atypique (ils passent en avant de la corde) ne peut s'expliquer autrement que par l'action inductive et attractive de la musculature latérale du corps.

Les éléments du canal neural semblent suivre dans leur différenciation la transformation des tissus périphériques; tout d'abord entreraient en neurofibrillation les cellules qui contribuent à l'innervation de la peau et des somites, ceux-ci se développant en premier lieu; ensuite celles en relation avec les membres et les autres organes qui apparaissent plus tardivement. Ceci une fois admis, il reste encore à se demander s'il existe entre les tissus périphériques et les neuroblastes qui contribuent à leur innervation une relation de spécificité: en d'autres termes, les prolongements neuronaux qui normalement abordent un organe donné sont-ils strictement liés à cet organe, ou bien peuvent-ils se mettre également au contact d'un tout autre tissu ?

Comme je l'ai déjà fait remarquer dans mes travaux précédents, je crois que l'attraction nerveuse est de nature spécifique, à la condition de prendre uniquement en considération la distinction entre les éléments liés à la vie de relation et ceux liés à la vie de nutrition: un organe périphérique, tel qu'un membre, n'attirerait que des fibres somatiques, motrices et sensitives; par contre une vésicule optique provoquerait plutôt la formation d'un ganglion ciliaire, sympathique. Quant aux différents nerfs craniens et rachidiens, ils ne semblent guère se distinguer; ils peuvent, les uns comme les autres, contribuer à l'innervation d'un membre. Une patte antérieure transplantée à la place de la vésicule optique ou auditive attire des branches d'un des nerfs de la tête, et, greffée dans la région dorso-latérale du corps, cette extrémité peut être abordée

par les fibres nerveuses qui sont destinées à l'innervation des somites ou encore d'autres organes, dont le développement et la différenciation sont d'une activité moins grande que ceux du membre. Je reprendrai encore cette question de la spécificité de l'action attractive des organes périphériques sur les nerfs dans un autre travail, en y apportant des preuves très démonstratives.

En admettant que l'action attractive des organes périphériques est très précoce, je ne veux pas dire qu'elle soit limitée uniquement aux premiers stades du développement: en réalité, elle semble s'exercer pendant toute la vie embryonnaire et même à l'âge adulte. Des expériences citées ci-dessus, nous voyons que lorsqu'un membre greffé hétérotopiquement est arrêté dans sa croissance, ou se développe très lentement, on n'y trouve pas trace de nerfs. C'est seulement lorsque le transplantat commence à manifester une certaine différenciation qu'il est abordé par les prolongements neuronaux de l'hôte. Les nerfs de la région opérée poursuivent dans ce cas leur trajet normal; ils passent dans l'espace compris entre la corde et le myotome, puis entre les différents muscles de la paroi abdominale et c'est seulement lorsqu'ils se trouvent au voisinage du greffon qu'ils lui abandonnent quelques petits rameaux. Ces branches, qui peuvent être considérées comme supplémentaires, n'ont en somme été attirées que tardivement, soit à un stade où les membres normaux de l'hôte sont déjà largement innervés. Lorsque cette influence attractive s'exerce plus précocement, nous trouvons une partie du nerf, déviée dès son origine, qui traverse le myotome, et une autre (le reste de la branche ventrale) qui n'est altérée que dans l'extrémité terminale de son trajet, mais qui va également se rendre à la patte greffée.

Ces faits me permettent de conclure que tant qu'un organe n'a pas son innervation, il possède, même à des stades avancés, un pouvoir attractif sur les fibres nerveuses. Cette influence paraît s'épuiser dès que les tissus entrent en contact avec les prolongements neuronaux. Il est ainsi facile de comprendre l'absence de perturbation dans la distribution nerveuse chez des animaux normaux, et leur fréquence lors d'opérations telles que je viens d'en décrire.

Normalement, lorsque les organes périphériques reçoivent leur innervation au fur et à mesure de leur développement, ils perdent donc leur pouvoir attractif et n'agissent pas sur les nerfs

du voisinage. Par contre, après l'extirpation d'une moitié de la moelle lombo-sacrée (HAMBURGER) ou dans la parabiose unimédullaire (SZEPESENWOL) ou encore dans les cas de transplantation hétérotopique de l'ébauche d'un membre, le territoire, qui reste pendant un certain temps sans innervation, attire des branches nerveuses d'une toute autre région.

Quant à la direction de l'action attractive des organes périphériques, je crois, contrairement à l'opinion de ROGERS, qu'elle s'exerce dans tous les sens. Dans ses expériences de transplantation des fragments de moelle au voisinage de la patte antérieure, l'auteur américain a remarqué que seuls les greffons situés dorsalement par rapport à la patte antérieure sont influencés dans leur différenciation et envoient des fibres vers le membre. Par contre, les transplantats situés ventralement, en avant ou en arrière de l'extrémité, ne semblent pas contribuer à son innervation. Ce fait, ainsi que je le suppose, ne doit pas être attribué à la direction dans un seul sens de l'influence attractive du membre antérieur, mais à un phénomène tout autre.

Me basant sur mes expériences de parabiose unimédullaire, j'ai conclu, dans mes travaux antérieurs, que l'action attractive des organes périphériques se propage dans tous les sens, mais que son intensité n'est pas partout la même: elle est maxima au voisinage immédiat des tissus dont elle émane, et diminue au fur et à mesure qu'on s'en éloigne. Normalement, les différents territoires reçoivent leur innervation de la région la plus proche du canal neural, c'est-à-dire de la zone où leur influence attractive est très forte. Par contre, lorsqu'un organe (patte par exemple) est dépourvu de ses centres et nerfs propres (cas de parabiose unimédullaire ou après extirpation d'une moitié de moelle lombo-sacrée dans les expériences de HAMBURGER) il est abordé par les branches nerveuses venant des centres lointains situés dans la zone d'influence attractive minima.

Dans les expériences de ROGERS les résultats positifs ou négatifs peuvent être attribués au fait que les animaux opérés conservent leurs centres et nerfs propres; dans ces cas, seuls les greffons qui se trouvent dans le champ où l'action attractive des membres est très prononcée sont influencés dans leur différenciation en même temps que le canal médullaire de l'hôte. Par contre, les transplantats un peu éloignés de cette zone restent inactifs, parce que les

pattes antérieures ayant reçu leur innervation normale sont pour ainsi dire neutralisées.

Dans les cas décrits ci-dessus, ainsi que nous venons de le voir, c'est tantôt la branche dorsale des nerfs mixtes, tantôt le rameau ventral, qui est attiré par le membre hétérotopique. Cela dépend surtout et uniquement de la position de la patte. D'autre part, lorsque la croissance du greffon est très précoce, son action attractive semble se propager dans le sens transversal à la direction de la moelle, dont il reçoit des branches nerveuses à trajet rectiligne. Mais, dans les cas où le développement des membres transplantés est tardif, ce sont plutôt des rameaux de l'extrémité périphérique du nerf ventral qui l'abordent; l'action attractive semble donc se propager également dans le sens ventral.

En somme, il semble nettement que c'est le degré de croissance des membres hétérotopiques et leur position qui importent dans le choix des nerfs; le pouvoir attractif des organes périphériques semble donc se propager dans tous les sens.

IV. RÉSUMÉ.

L'ébauche présomptive des membres antérieurs de jeunes larves d'*Amblystoma* fut transplantée hétérotopiquement, dorsalement par rapport à sa place normale, sur d'autres embryons du même âge (stade 28-29 du tableau de HARRISON) et de même espèce. Les animaux opérés, qui ont été fixés à toutes les périodes de leur développement, montrent que la déviation des fibres nerveuses, qui contribuent à l'innervation de la patte greffée, s'effectue de très bonne heure, soit déjà dès leur formation.

Chez les larves d'*Amblystoma*, c'est généralement une branche du nerf dorsal ou ventral (et non pas ces troncs en entier) qui est déviée de son trajet et qui contribue à l'innervation du membre hétérotopique.

Chez les larves de *Triturus* opérées au stade 28-29 du tableau de HARRISON, les pattes transplantées dorsalement attirent très souvent en entier la branche dorsale ou ventrale des nerfs mixtes.

Cette variation des résultats d'une espèce animale à l'autre semble être due à leur mode de développement qui est un peu différent. Tandis que chez les larves d'*Amblystoma* les pattes antérieures apparaissent seulement au stade 36-37, alors que les nerfs rachidiens sont déjà en partie formés, chez les embryons de *Triturus*, l'ébauche des membres commence à se dessiner au stade 31-32, c'est-à-dire en même temps que débute la différenciation neuronale dans la moelle.

Lors de la transplantation du bourgeon des membres de larves d'*Amblystoma* avancées (stade 39-40 du tableau de HARRISON) sur des embryons de la même espèce, mais plus jeunes, le greffon continue généralement son développement comme normalement et attire, dans ces conditions, des troncs nerveux (dorsal ou ventral) en entier. Dans ces cas, les nerfs rachidiens ont été soumis à l'influence attractive des membres déjà de très bonne heure (comme chez les larves de *Triturus*), d'où leur déviation complète.

Les bourgeons des membres de larves de *Triturus* avancées (stade 40-41 du tableau de HARRISON) transplantés hétérotopiquement sur des larves d'*Amblystoma* jeunes (stade 28-29) se soudent très difficilement; une fois cicatrisés, ils subissent généralement pendant un certain temps un arrêt de développement. Alors que la

patte antérieure normale de l'hôte possède déjà ses trois doigts au complet, le membre transplanté se trouve encore, deux ou trois semaines après l'opération, tout au début de sa digitation (comme au moment de sa transplantation).

Ces pattes hétérotopiques n'exercent aucune action attractive sur les nerfs de l'hôte tant qu'elles restent stationnaires dans leur croissance. Par contre, lorsqu'elles commencent, deux ou trois semaines après l'opération, à se différencier, elles sont nettement abordées par les branches nerveuses de la larve porteuse du greffon. Ces rameaux se détachent généralement de l'extrémité périphérique des nerfs ventraux ou dorsaux.

Ces résultats me permettent de conclure que c'est par leur croissance et leur différenciation que les organes périphériques influencent le trajet des nerfs. Les produits de dégénérescence du bout périphérique d'un nerf coupé ne semblent pas avoir une action quelconque.

L'action attractive des membres, qui commence à se manifester déjà de très bonne heure, ne semble pas s'épuiser tant que l'organe périphérique n'a pas reçu son innervation. Dans les cas où la patte transplantée a subi, au début, un arrêt de développement, son action attractive s'exerce plus tardivement sur l'extrémité périphérique des nerfs déjà formés.

L'influence attractive des organes périphériques semble se propager dans tous les sens, mais son intensité paraît diminuer au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la source dont elle émane.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

(Voir dans mes travaux précédents.)

1937. SZEPESENWOL, J. *Le trajet anormal des nerfs sous l'influence des membres en position hétérotopique chez des larves d'amphibiens urodèles*. Rev. Suisse de Zool. T. 44, n° 5.
1938. — *Système nerveux central et périphérique de jumeaux parabiologiques unimédullaires obtenus avec des larves d'Amphibiens* (Contribution à l'étude de la causalité du trajet de la fibre nerveuse). Rev. Suisse de Zool., T. 45, n° 2.
-